

(19)日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11)特許出願公開番号

特開平5-105633

(43)公開日 平成5年(1993)4月27日

(51)Int.Cl. ³	識別記号	庁内整理番号	FI	技術表示箇所
A 6 1 K 31/70	ADD	8314-4C		
9/08	J	7329-4C		
	K	7329-4C		
31/70	ABY	8314-4C		
47/20	J	7329-4C		

審査請求 未請求 請求項の数4(全10頁)

(21)出願番号 特願平3-293646

(22)出願日 平成3年(1991)10月14日

(71)出願人 391030963

清水製薬株式会社

静岡県清水市宮加三235番地

(72)発明者 佐藤 卓

静岡県清水市天王東7番28号

(74)代理人 弁理士 宮越 典明

(54)【発明の名称】 ブドウ糖製剤及びその製造方法

(57)【要約】

【目的】 3-デオキシグルコースン(ブドウ糖分解物)を含有しないブドウ糖製剤及びその製造方法を提供すること。

【構成】 ブドウ糖又はブドウ糖を含有する配合剤にシステインを添加し、加熱滅菌すること。

【効果】 本発明のブドウ糖製剤は、ブドウ糖分解物の一種である3-デオキシグルコースンを含まないものであるから、静脈炎や血栓性静脈炎を呈しない輸液や透析効果が長期にわたって維持できる腹膜透析液を提供することができる。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 ブドウ糖又はブドウ糖を含有する配合剤にシステインを添加してなることを特徴とするブドウ糖製剤。

【請求項2】 ブドウ糖又はブドウ糖を含有する配合剤にシステインを添加し、加熱滅菌することを特徴とするブドウ糖製剤の製造方法。

【請求項3】 システインの添加量がブドウ糖配合量に対し0.7〜10%である請求項1又は請求項2に記載のブドウ糖製剤又はその製造方法。

【請求項4】 ブドウ糖又はブドウ糖を含有する配合剤に、ブドウ糖配合量に対し0.7〜10%のシステインを添加し、pHを2〜8に調整した後、高圧蒸気滅菌することを特徴とするブドウ糖製剤の製造方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、ブドウ糖製剤及びその製造方法に関し、特に、ブドウ糖分解生成物である3-デオキシグルコースを含有しないブドウ糖製剤及びその製造方法に関する。

【0002】

【従来の技術】ブドウ糖製剤は、例えば、電解質液、その他所望成分を配合した輸液（例えば、血液代用剤、高カロリー輸液等）として、又は、腹膜透析液として多用されている。そして、現在市販の輸液には、1〜40%程度のブドウ糖が配合されており、また、ブドウ糖注射液として50%配合したものが市販されている。また、腹膜透析液（以下PD液という。）には、通常、除水目的のため、1〜7%程度のブドウ糖が配合されている。[なお、PD液の浸透圧調整剤として、ブドウ糖に代えて他の物質を配合する製剤も開発されているが（特開平2-196724号公報等参照）、本発明は、ブドウ糖を浸透圧調整剤として配合するPD液などブドウ糖製剤を対象とするものである。]

【0003】そして、輸液は、点滴液として静脈に直接投与するものであり、また、PD液は、直接腹腔内に注入するものであることから、いずれも無菌液とする必要があり、その滅菌手段として、一般に、日本薬局方で規定する加熱滅菌法（高圧蒸気滅菌法）が採用されている。

【0004】ところで、ブドウ糖（グルコース）は、加熱滅菌工程及び長期間保存中に図1に示す分解経路に従って分解し、種々の分解物が生成することが知られており、一方、ブドウ糖は、pH3.0前後で最も安定であるところから、ブドウ糖製剤の加熱滅菌時にpHを低く調整するほうがブドウ糖の分解が少なく、安定であることが知られている（「改訂・薬学領域の高カロリー輸液」平岡栄一監修、1986年3月20日改訂、医薬ジャーナル社発行、第99頁〜102頁参照）。

【0005】しかしながら、PD液は、腹膜と直接接触

するものであり、一方、生体pH値が7.4であるところから、ブドウ糖を配合したPD液の加熱滅菌は、通常、この生体pH値に近い4.5〜5.5の弱酸性側に調整して行われており、また、輸液の加熱滅菌も同じく弱酸性側に調整して行われている。そのため、市販の滅菌済輸液及びPD液中には、ブドウ糖の分解物が含まれており、このブドウ糖の分解物は、血管透過性を亢進し、PD液にあっては、除水能の低下、腹膜機能の低下の原因となると考えられている（「透析会誌」22(6): p633〜637, 1989, 「CAPD(3)0-45」第35回 日本透析療法学会総会 プログラム、抄録集1990, p171 参照）。

【0006】本発明者等は、後に詳記するとおり、ブドウ糖製剤におけるブドウ糖分解物、特に、加熱滅菌時における分解物について鋭意研究を重ねた結果、この分解物中の3-デオキシグルコースが、輸液にあっては、静脈炎又は血栓性静脈炎の原因となり、また、PD液にあっては、腹膜機能の低下の原因となる事実を発見し、この発見に基づいて本発明を完成したものである。即ち、本発明は、上記症例の原因となる3-デオキシグルコース（ブドウ糖分解物）を含まないブドウ糖製剤及びその製造方法を提供するにある。

【0007】

【課題を解決するための手段】そして、本発明は、上記した3-デオキシグルコース（ブドウ糖分解生成物）を含まないブドウ糖製剤を得る手段として、システインを添加し、加熱滅菌する点を特徴とするものであって、本発明の要旨は、(1)ブドウ糖又はブドウ糖を含有する配合剤にシステインを添加してなることを特徴とするブドウ糖製剤、(2)ブドウ糖又はブドウ糖を含有する配合剤にシステインを添加し、加熱滅菌することを特徴とするブドウ糖製剤の製造方法、である。

【0008】以下、本発明を詳細に説明すると、本発明者等は、輸液中に含まれているブドウ糖の分解生成物である3-デオキシグルコース（以下3-DGと略称する。）が投与部位に傷害を与えていることを見出した。その概要について説明すると、本発明者等は、輸液中のブドウ糖分解生成物が投与部位に悪影響を与えているか否か、その作用と作用物質を検討するため、血管透過性亢進作用の有無について実験した。用いた物質は、ブドウ糖の代表的な分解物である3-DGと5-ヒドロキシメチルフルフラール（以下5-HMFと略称する。）について実験した。

【0009】実験方法は、モルモットを用いた皮内反応により行い、陰性対照として生理食塩液、陽性対照としてBradykinin（0.02%、0.01%）を用いた。その結果、3-DGに血管透過性亢進作用が認められ、しかも、持続的な作用であった。他の5-HMFにはその作用が認められず、また、ブドウ糖それ自身にもその作用が認められなかった。

【0010】更に、本発明者等は、この度、PD液と腹

10

20

30

40

50

膜機能低下との関連について研究した結果、PD液に含まれている高圧蒸気滅菌時の加熱により生じたブドウ糖分解生成物のうち、3-DGが腹膜の透過性亢進を引き起こし、腹膜機能の低下を誘発することを見出した。その概要について説明すると、本発明者等は、まず、市販のPD液について、TLCにてこの糖分解物の同定を行い、フルクトース(fructose)、5-HMF、フルフラール(furfural)、グリオキサール(glyoxal)及び3-DGが含有されていることを確認した。また、加熱滅菌時に生じた分解物である3-DG及び5-HMFの定量を行ったところ、グルコース濃度に依存してこれらの分解物の増加が見られた。

【0011】次に、糖分解物の腹膜機能に及ぼす影響について、ラットを用いて実験した。用いた検体は、(1):ろ過滅菌試料、(2): (1)試料に3-DGを添加した試料、(3): (1)試料に5-HMFを添加した試料及び(4):加熱滅菌(121℃、30分)した試料である。試験方法として、これら(1)~(4)の検体10ml/100gを腹腔内に反復投与し、糖吸収率と尿素窒素のD/P比(排液中濃度/血漿濃度)を調べた。

【0012】その結果、加熱滅菌及び3-DG添加群は、3週目でろ過滅菌試料群に比し排液中の糖濃度の低下が見られ、尿素窒素のD/P比は、1週目にろ過滅菌試料群に比し高値であった。5-HMF添加群では、尿素窒素D/Pの高値のみ認められた。これらの事実から、高圧蒸気滅菌時に生じた3-DGを主体とした糖分解物は、反復投与により腹膜機能に影響を及ぼすことが明らかに示唆された。

【0013】本発明者等は、以上詳記したとおり、輸液については、それに含まれているブドウ糖の分解物のうち、3-DGが投与部位に悪影響を与え、血管透過性亢進作用を引き起こし、静脈炎や血栓性静脈炎の原因となり、また、PD液についても、それに含まれている3-DGの存在が腹膜機能低下の原因となる事実を発見した。そして、輸液やPD液には、高圧蒸気滅菌時に多量の3-DGの糖分解物が生成することから、本発明者等は、この加熱滅菌時における3-DGの生成を抑制することを技術的課題として鋭意研究を重ねた結果、本発明を完成した。即ち、本発明は、加熱滅菌時にシステイン(以下CySHと略称する。)を添加することによって、3-DGの生成が認められない輸液やPD液などのブドウ糖製剤を提供するものである。

【0014】ところで、CySHは、一般に、抗酸化剤として知られている物質であり、これ以外に、トリプトファン、チロシン、ヒスチジン、メチオニン、グルタチオン、 α -トコフェノール、アスコルビン酸、リボフラ

ビン等が抗酸化剤として知られている。しかしながら、本発明者等は、これら周知の抗酸化剤のうち、CySHを添加した場合、ブドウ糖製剤の加熱滅菌時に3-DG(ブドウ糖分解物)の生成が認められず、その他の抗酸化剤を添加すると、いずれも3-DGが生成することを見出した(後記実験例参照)。この事実から、本発明におけるCySHは、抗酸化作用に基づくものでないことが理解できる。

【0015】本発明において、CySHの添加量は、ブドウ糖配合量に対し0.7~10%が好ましい。0.7%未満では、加熱滅菌時に3-DGの生成がみられ、特に、pH6以上で著しいので、好ましくなく、一方、10%を超えて添加しても、CySHの生成抑制作用が顕著でない。本発明では、上記添加範囲のうち、2~10%がより好ましく、更に、2~7%、特に、5~7%が最適である。また、本発明では、弱酸性側でも、また、pH8の弱アルカリでも、好適に実施することができるが、pHを2.5~6に調整した後加熱滅菌するのがより好ましく、これによって、ブドウ糖の分解がより抑制される。

【0016】ブドウ糖製剤の加熱滅菌時に電解質液が配合されていると、従来より知られているとおり、この電解質液がブドウ糖の分解を促進するので、本発明では、ブドウ糖にCySHを添加し、加熱滅菌した後電解質液(滅菌液)を配合することもでき、これも本発明に包含されるものである。更に、本発明で得られた3-DGを含まないブドウ糖製剤は、使用時に重炭酸ナトリウム等でpHを7.0~7.5に調整して使用することができ、また、アルカリ化剤として乳酸などを配合することができ、その他所望成分を適宜配合することもでき、いずれも本発明に包含されるものである。

【0017】

【実施例】以下、本発明の実施例を比較例と共に挙げ、本発明をより詳細に説明する。

(実施例1) 検体組成として、132mEq/LのNa、3.5mEq/LのCa、1.5mEq/LのMg、102mEq/LのCl、35mEq/Lの乳酸及び1.5%ブドウ糖からなるブドウ糖・電解質液配合剤(PD液)を準備し、この配合剤にCySHを0.1%添加し、pHを2~8に調整した後、高圧蒸気滅菌を行った。各配合剤の滅菌後の3-DG、5-HMF、グルコース(Glucose)、フルクトース(Fructose)の各含量を測定し、表1に示した。

(比較例1) 比較のため、CySHを添加しない各配合剤について、実施例1と同様高圧蒸気滅菌し、この滅菌後の各含量を測定し、表1に併記した。

【0018】

【表1】

検体組成	Na	Ca	Mg	Cl	乳酸	ブドウ糖
mEq/L	132	3.5	1.5	102	35	1.5%

CySH 有無		Glucose %	3-DG μg/ml	5-HMF μg/ml	Fructose %
無	未滅菌	1.52	0	0	0
	pH 2	1.51	7.88	1.59	0
	3	1.52	8.71	0.83	0
	4	1.53	16.49	0.62	0
	5	1.49	50.77	0.65	0
	6	1.46	50.87	1.05	0.057
	7	1.43	48.73	1.06	0.073
	8	1.42	53.20	1.04	0.077
有 0.1%	未滅菌	1.52	0	0	0
	pH 2	1.51	0	0.74	0
	3	1.52	0	0.22	0
	4	1.52	0	0.15	0
	5	1.52	0	0.13	0
	6	1.52	0	0.13	0
	7	1.50	0	0	0
	8	1.44	0	0	0.041

【0019】表1から明らかなように、CySHを0.1%添加した実施例1では、3-DGの存在が認められず、これに対して、CySHを添加しない比較例1では、3-DGが多量に含有していることが理解できる。そして、実施例1の各滅菌済ブドウ糖・電解質液配合剤（PD液）は、3-DGが含まれていないため、腹膜機能の低下がみられず、長期にわたって透析効果が維持できる製剤が得られた。

【0020】（実施例2）実施例1と同一検体組成を持つPD液にCySHを0.01%、0.03%、0.10%（ブドウ糖配合量に対し0.667%、2.0%、6.67%に相当）を添加し、pHを3及び6に調整した後、高圧蒸気滅菌し、得られた滅菌済各PD液について、実施例1と同様各含量を測定し、その測定結果を表2に示した。

（比較例2）比較のため、CySHを添加しない各PD液について、滅菌後の各含量を表2に併記した。

（実験例）また、CySH以外の抗酸化剤を添加し、滅菌後の3-DGの生成の有無について、次の実験を行った。実施例1と同一検体組成を持つPD液にアスコルビン酸、トリプトファン、ヒスチジン、メチオニンの各抗酸化剤を0.1%（ブドウ糖配合量に対し6.67%に相当）を添加し、実施例2と同様、pHを3及び6に調整した後、高圧蒸気滅菌し、得られた滅菌済各PD液について、3-DGの含量を測定し、その測定結果を表3に示した。

【0021】

【表2】

検体組成	Na	Ca	Mg	Cl	乳酸	ブドウ糖
mEq/L	132	3.5	1.5	102	35	1.5%

CySH 有無	pH	Glucose %	3-DG μg/ml	5-HMF μg/ml	Fructose %
無	未滅菌	1.52	0	0	0
	pH 3	1.52	8.71	0.83	0
	6	1.46	50.87	1.05	0.057
有 0.01%	未滅菌	1.51	0	0	0
	pH 3	1.50	1.16	0.26	0
	6	1.50	7.20	0	0
有 0.03%	未滅菌	1.50	0	0	0
	pH 3	1.51	0	0.34	0
	6	1.49	2.81	0.26	0
有 0.10%	未滅菌	1.52	0	0	0
	pH 3	1.52	0	0.22	0
	6	1.52	0	0.13	0

【表3】

[検体組成 Na Ca Mg Cl 乳酸 ブドウ糖]
[mEq/L 132 3.5 1.5 102 35 1.5%]

添 加 剤	pH	3-DG μg/ml
アスコルビン酸 0.1%	未滅菌	0
	3	1.52
	6	13.21
トリプトファン 0.1%	未滅菌	0
	3	5.64
	6	30.44
ヒスチジン 0.1%	未滅菌	0
	3	5.43
	6	21.68
メチオニン 0.1%	未滅菌	0
	3	4.68
	6	33.82

【0022】表2から明らかなように、CySHをブドウ糖配合量に対し2.0%以上、特に6%以上添加することにより、より一層3-DGの分解物が生成しないことが理解できる。また、表3から明らかなように、他の抗酸化剤（アスコルビン酸、トリプトファン、ヒスチジン、メチオニンの各抗酸化剤）を添加しても、その滅菌後のPD液中に3-DGを含むものであり、これを表2に示す同一条件のCySH（0.1%添加量、pH6）の場合と比較すると、両者間に明白な差が認められる。この事実から、本発明におけるCySHは、抗酸化作用に基づくものでなく、それ以外の作用に基づくものであることが理解できる。

【0023】（実施例3）検体組成として、40mEq/LのNa、35mEq/LのK、40mEq/LのCl、8mMのPi、20mEq/Lの乳酸及び10%ブドウ糖からなるブドウ糖・電解質液配合剤を準備した。この配合剤にCySHを1%添加し、pHを2～8に調整した後、高圧蒸気滅菌し、得られた滅菌済各配合剤について、実施例Iと同様各含量を測定し、その測定結果を表4に示した。

（比較例3）また、比較のため、CySHを添加しない各配合剤について、滅菌後の各含量を表4に併記した。

【0024】

【表4】

検体組成 mEq/L	Na 40	K 35	Cl 40	Pi 8mM	乳酸 20	ブドウ糖 10.0%
---------------	----------	---------	----------	-----------	----------	---------------

CySH 有無	pH	Glucose %	3-DG μg/ml	5-HMF μg/ml	Fructose %
無	未滅菌	9.42	0	0	0
	pH 2	9.22	18.9	4.91	0
	3	9.43	15.0	4.07	0
	4	9.45	25.1	2.44	0
	5	9.24	73.2	0.27	0
	6	8.97	73.8	0.48	0.39
	7	7.72	96.6	1.05	1.22
	8	7.14	161.0	0.52	1.54
有 1%	未滅菌	9.57	0	0	0
	pH 2	9.13	0	0	0
	3	9.16	0	0	0
	4	9.18	0	0.07	0
	5	9.32	0	0.44	0
	6	9.26	0	0.45	0
	7	9.11	0	0.09	0
	8	8.01	0	0	0.14

【0025】表4から明らかなように、CySHを1%添加した実施例3では、3-DGの存在が認められず、これに対して、CySHを添加しない比較例3では、3-DGが多量に含有していることが理解できる。

【0026】（実施例4）検体組成として、35mEq/LのNa、20mEq/LのK、35mEq/LのCl、20mEq/Lの乳酸及び15%ブドウ糖からなるブドウ糖・電解質液配合剤を準備した。この配合剤にCySHを1.5%添加し、pH 40

を6.0に調整した後、高圧蒸気滅菌し、得られた滅菌済各配合剤について、実施例1と同様各含量を測定し、その測定結果を表5に示した。

（比較例4）また、比較のため、CySHを添加しない配合剤について、滅菌後の各含量を表5に併記した。

【0027】

【表5】

13 [検体組成 mEq/L]		Na 35	K 20	Cl 35	乳酸 20	ブドウ糖 15%	14 pH 6.0]
CySH 有無				Glucose %	3-DG μg/ml	5-HMF μg/ml	Fructose %
無	未滅菌			14.37	0	0	0
	滅菌			13.95	203.5	1.84	0.41
有 1.5%	未滅菌			14.46	0	0	0
	滅菌			14.15	0	0.87	0

【0028】表5から明らかなように、CySHを1.5%添加した実施例4では、3-DGの存在が認められず、これに対して、CySHを添加しない比較例4では、3-DGが多量に含有していることが理解できる。

【0029】次に、表6に示す各検体（実施例4の上記検体組成からなるもの）を末梢静脈に投与し、静脈炎発症への影響を調べた。試験動物として各群3匹づつのウ*

*サギを用い、耳介静脈にステンレスの針を用いて50ml/kg/日を毎日6時間かけて投与し、5日間反復した。投与期間中、投与後に注入部位から1cm離れた部位の観察を行なった。その結果を表6に示した。

【0030】

【表6】

検体	No.	経過日数					
		0	1	2	3	4	5
無滅菌	1	—	—	—	—	—	—
	2	—	—	±	±	±	±
	3	—	—	±	±	±	±
	平均点	0	0	0.33	0.33	0.33	0.33
滅菌 CySH 無	1	—	±	±	+	++	++
	2	—	±	±	+	+	+
	3	—	±	±	+	+	+
	平均点	0	0.5	0.5	1.0	1.33	1.33
滅菌 CySH 有 1.5%	1	—	±	±	+	+	+
	2	—	—	—	±	±	±
	3	—	—	±	±	±	±
	平均点	0	0.16	0.33	0.66	0.66	0.66

判定基準（平均点）

—：異常なし（0）

±：軽度の発赤（0.5）

＋：明かな発赤（1.0）

++：明かな発赤及び静脈が索状に触知し得る（2.0）

【0031】表6から明らかなように、CySHを1.5%添加した滅菌検体（実施例4に相当するもの）では、1日経過後で平均点が0.16であり、5日経過後0.66であ

るのに対し、CySHを添加しない滅菌検体（比較例4に相当するもの）では、1日経過後0.5であり、5日経過後1.33であり、この事実から、高圧蒸気滅菌時におけ

るCySH添加の有無、即ち、ブドウ糖の分解物である3-DGの有無により、静脈炎発症への影響に差が生ずることが理解できる。

【0032】（実施例5）検体組成として、ブドウ糖1%、5%、10%、30%及び50%水溶液を準備し、各水溶液にCySHを0.1%、0.5%、1.0%、3.0%及び5.0%をそれぞれ添加し、pHを6.0に調整した後、高圧蒸気滅菌した。各水溶液の滅菌後の3-DG、グルコース（Glucose）

（*uco）、フルクトース（Fruct）の各含量を測定し、表7に示した。

（比較例5）比較のため、CySHを添加しない各ブドウ糖水溶液について、実施例5と同様高圧蒸気滅菌し、この滅菌後の各含量を測定し、表7に併記した。

【0033】

【表7】

〔検体組成 ブドウ糖水溶液〕

	CySH 有無	Glucose %	3-DG μg/ml	5-HMF μg/ml	Fructose %
pH 6.0 glucose 1%	未滅菌	0.99	0	0	0
	無	0.96	27.5	0	0
	有 (0.1%)	0.97	0	0	0
pH 6.0 glucose 5%	未滅菌	4.74	0	0	0
	無	4.72	79.1	0	0
	有 (0.5%)	4.83	0	0	0
pH 6.0 glucose 10%	未滅菌	9.79	0	0	0
	無	9.62	145.4	0	0
	有 (1.0%)	9.43	0	0	0
pH 6.0 glucose 30%	未滅菌	29.20	0	0	0
	無	29.19	190.2	7.65	0
	有 (3.0%)	27.72	0	4.95	0
pH 6.0 glucose 50%	未滅菌	48.83	0	0	0
	無	48.72	195.0	10.90	0
	有 (5.0%)	42.39	0	5.45	0

【0034】表7から明らかなように、ブドウ糖の各%水溶液は、CySHを0.1~5%添加した場合、3-DGの分解物が認められず、CySHを添加しない場合には、多量の3-DGが認められた。

【0035】

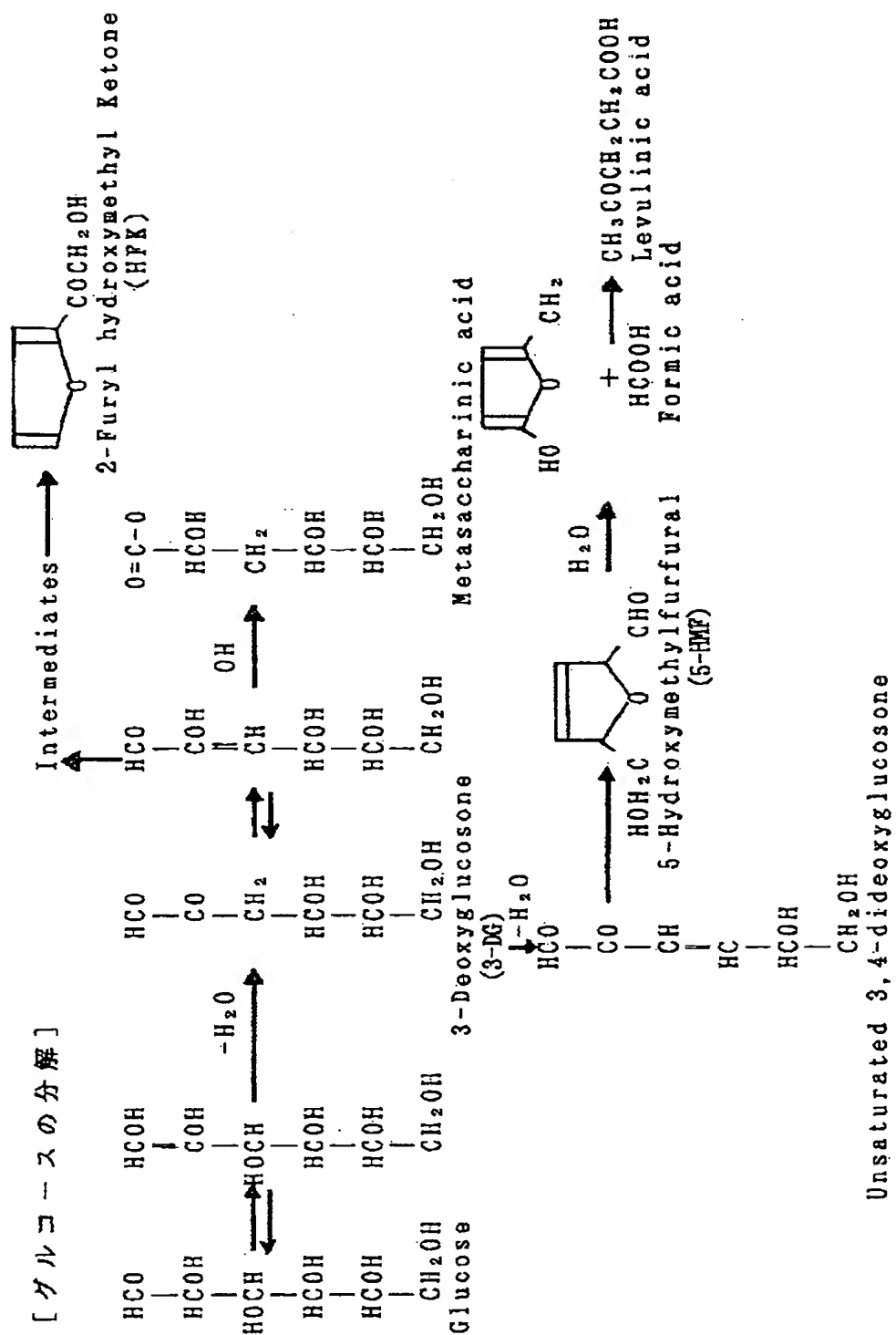
【発明の効果】本発明は、以上詳記したとおり、ブドウ糖又はブドウ糖を含有する配合剤にCySHを添加し、加熱滅菌する点を特徴とし、このCySHの添加によ

り、3-DG（分解物）を含まないブドウ糖製剤が得られる効果が生ずる。そして、本発明により、輸液にあっては、静脈炎や血栓性静脈炎を呈しない製剤を提供することができ、また、腹膜透析液用製剤にあっては、透析効果が長期にわたり維持できる製剤を提供することができる。

【図面の簡単な説明】

【図1】グルコースの分解経路を示す図である。

【圖 1】



PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 05-105633

(43)Date of publication of application : 27.04.1993

(51)Int.Cl. A61K 31/70

A61K 9/08

A61K 31/70

A61K 47/20

(21)Application number : 03-293646 (71)Applicant : SHIMIZU SEIYAKU
KK

(22)Date of filing : 14.10.1991 (72)Inventor : SATO TAKU

(54) GLUCOSE PREPARATION AND ITS PRODUCTION

(57)Abstract:

PURPOSE: To obtain a glucose preparation useful as transfusion or peritoneal dialysis fluid free from formation of 3-deoxyglucosone by adding cysteine in thermal sterilization stage.

CONSTITUTION: Glucose or a glucose-containing agent is incorporated with 0.7-10% (especially 5-7%) cysteine based on the glucose, adjusted to pH 2-8 (preferably 2.5-6) and subjected to high-pressure steam sterilization to obtain a glucose preparation free from 3-deoxyglucosone which is a decomposition product of glucose. Since the preparation is free from 3-deoxyglucosone, it gives a transfusion free from the danger of phlebitis and thrombophlebitis and a peritoneal dialysis fluid capable of keeping the dialyzing effect over a long period.

LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's
decision of rejection]

[Kind of final disposal of application
other than the examiner's decision of
rejection or application converted
registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's
decision of rejection]

[Date of requesting appeal against
examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

*** NOTICES ***

Japan Patent Office is not responsible for any damages caused by the use of this translation.

- 1.This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
- 2.**** shows the word which can not be translated.
- 3.In the drawings, any words are not translated.

CLAIMS

[Claim(s)]

[Claim 1] Grape-sugar pharmaceutical preparation characterized by coming to add a cysteine to a compounding agent containing grape sugar or grape sugar.

[Claim 2] A manufacture method of grape-sugar pharmaceutical preparation characterized by adding and heat-sterilizing a cysteine to a compounding agent containing grape sugar or grape sugar.

[Claim 3] Grape-sugar pharmaceutical preparation according to claim 1 or 2 whose addition of a cysteine is 0.7 – 10% to grape-sugar loadings, or its manufacture method.

[Claim 4] A manufacture method of grape-sugar pharmaceutical preparation characterized by carrying out autoclave sterilization after adding 0.7 – 10% of cysteine to a compounding agent containing grape sugar or grape sugar to grape-sugar loadings and adjusting pH to it 2-8.

[Translation done.]

*** NOTICES ***

Japan Patent Office is not responsible for any damages caused by the use of this translation.

- 1.This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
- 2.**** shows the word which can not be translated.
- 3.In the drawings, any words are not translated.

DETAILED DESCRIPTION

[Detailed Description of the Invention]

[0001]

[Industrial Application] Especially this invention relates to the grape-sugar pharmaceutical preparation which does not contain the 3-deoxy glucosone which is a grape-sugar decomposition product, and its manufacture method about grape-sugar pharmaceutical preparation and its manufacture method.

[0002]

[Description of the Prior Art] Grape-sugar pharmaceutical preparation is used abundantly as peritoneal dialysis fluid as for example, electrolyte liquid and other infusion solutions (for example, a blood substitute, intravenous hyperalimentation, etc.) which blended the request component. And what about 1 - 40% of grape sugar are blended with the infusion solution of current marketing, and was blended 50% as a glucose injection is marketed. Moreover, about 1 - 7% of grape sugar are usually blended with peritoneal dialysis fluid (henceforth PD liquid) for the dewatering object. This invention is aimed at grape-sugar pharmaceutical preparation, such as PD liquid which blends grape sugar as an osmotic-pressure regulator, although the pharmaceutical preparation which is [and which replaces with grape sugar and blends other matter as an osmotic-pressure regulator of PD liquid is also developed (reference, such as JP,2-196724,A).]

[0003] And a vein is directly medicated with an infusion solution as instillation, it is necessary to use each as a sterile solution, and, generally the heat-sterilizing method (autoclaved sterilization) specified by the Japanese pharmacopoeia is adopted as the sterilization means from it being what pours PD liquid into direct intraperitoneal.

[0004] Grape sugar (glucose) are disassembled according to the decomposition path shown in drawing 1 during a heat sterilization process and prolonged conservation, and it is known that various decomposition products will generate. On the other hand, by the way, grape sugar

Disassembly of grape sugar has little way which adjusts pH low from the most stable place before and behind pH3.0 at the time of heat sterilization of grape-sugar pharmaceutical preparation. The stable thing is known (refer to "intravenous hyperalimentation of revision and pharmaceutical-sciences field" Hiraoka [Eiichi] editorial supervision, March 20, 1986 revision, remedy journal company issuance, and 99th page – 102 pages).

[0005] However, the sterilization by heat of PD liquid which blended grape sugar is usually adjusted to the acescence side of 4.5–5.5 near this living body pH value, and is performed, and it is carried out by similarly adjusting the sterilization by heat of an infusion solution to an acescence side from the place whose living body pH value PD liquid contacts the peritoneum and directly and is 7.4 on the other hand. therefore, in a commercial sterilized infusion solution and PD liquid The decomposition product of grape sugar is included. The decomposition product of these grape sugar if blood vessel permeability is risen and it is in PD liquid, it is thought that it becomes the cause of lowering of dewatering ability and lowering of a peritoneum function (a program "dialysis meeting magazine" 22(6):p633– 637, 1989, and "CAPD(3)0–45" 35th Japan dialysis institute general meeting [] --) The abstract collection 1990 and p171 Reference.

[0006] If this invention person etc. has the 3-deoxy glucosone in this decomposition product in an infusion solution as a result of repeating research wholeheartedly about the grape-sugar decomposition product in grape-sugar pharmaceutical preparation, and especially the decomposition product at the time of heat sterilization as a full account was given later, he causes phlebitis or thrombophlebitis, and he discovers the data which cause [of a peritoneum function] lowering if it is in PD liquid, and completes this invention based on this discovery. That is, this invention is to offer the grape-sugar pharmaceutical preparation which does not contain the 3-deoxy glucosone (grape-sugar decomposition product) leading to the above-mentioned case, and its manufacture method.

[0007]

[Means for Solving the Problem] and this invention as a means to obtain grape-sugar pharmaceutical preparation which does not contain the above-mentioned 3-deoxy glucosone (grape-sugar decomposition product) It is what adds a cysteine and is characterized by point to heat-sterilize. A summary of this invention (1) Grape-sugar pharmaceutical preparation characterized by coming to add a cysteine to a compounding agent containing grape sugar or grape sugar, and (2) a manufacture method of grape-sugar pharmaceutical preparation characterized by adding and heat-sterilizing a cysteine to a compounding agent containing grape sugar or grape sugar -- it comes out.

[0008] Hereafter, when this invention was explained to details, this invention

person etc. found out that 3-deoxy glucosone (it is called 3-DG for short below.) which is the decomposition product of grape sugar contained in an infusion solution had done injury to an administration part. When the outline was explained, this invention person etc. experimented about existence of a blood-vessel-permeability sthenia operation in order to examine [whether a grape-sugar decomposition product in an infusion solution has had an adverse effect on an administration part, and] the operation and active substance. It experimented in used matter about 3-DG and 5-hydranalium oxymethyl furfural (it is called 5-HMF for short below.) which are the typical decomposition product of grape sugar.

[0009] Intracutaneous reaction which used a guinea pig performed an experiment method, a physiological salt solution was used as a negative control, and Bradykinin (0.02%, 0.01%) was used for it as positive control. Consequently, a blood-vessel-permeability sthenia operation was accepted in 3-DG, and, moreover, it was a continuous operation. The operation was not accepted in other 5-HMF(s), and the operation was not accepted in grape-sugar itself, either.

[0010] Furthermore, among grape-sugar decomposition products produced with heating at the time of autoclave sterilization included in PD liquid, 3-DG caused penetrable sthenia of the peritoneum and this invention person etc. found out inducing lowering of a peritoneum function, as a result of inquiring about relation of PD liquid and a peritoneum depression lately. When that outline was explained, this invention person etc. checked that identified this sugar decomposition product in TLC, and a fructose (fructose), 5-HMF, a furfural (furfural), a glyoxal (glyoxal), and 3-DG contained about commercial PD solution first. Moreover, when a quantum of 3-DG which is a decomposition product, and 5-HMF produced at the time of heat sterilization was performed, an increment in these decomposition products was seen depending on glucose concentration.

[0011] Next, it experimented about effect affect a peritoneum function of a sugar decomposition product using a rat. (4) a sample and as for which a used specimen added 5-HMF in (1):filtration sterilization sample, a sample which added 3-DG in (2):(1) sample, and (3):(1) sample: It is the sample heat-sterilized (121 degrees C, 30 minutes). As a test method, repeated-dose administration of 10ml of specimens of these (1) - (4) and the 100g was carried out to intraperitoneal, and a D/P ratio (concentration in an effluent / plasma concentration) of a sugar absorption coefficient and an urea nitrogen was investigated.

[0012] Consequently, heat sterilization and a 3-DG addition group were compared with a filtration sterilization sample group in the 3rd week, lowering of sugar concentration in an effluent was seen, and a D/P ratio of an urea nitrogen was compared with a filtration sterilization sample group at the 1st

week, and was a high price. Only a high price of urea nitrogen D/P was accepted by 5-HMF addition group. It was suggested clearly that a sugar decomposition product which made a subject 3-DG produced at the time of autoclave sterilization from these data affects a peritoneum function by repeated-dose administration.

[0013] this invention person etc. discovered data that existence of 3-DG which 3-DG has an adverse effect on an administration part among decomposition products of grape sugar contained in it about an infusion solution, causes a blood-vessel-permeability sthenia operation, and causes phlebitis and thrombophlebitis, and is contained in it also about PD liquid caused a peritoneum depression as he gave a full account above. And in an infusion solution or PD liquid, since a sugar decomposition product of a lot of 3-DG generated at the time of autoclave sterilization, this invention person etc. completed this invention, as a result of repeating research wholeheartedly by making to control generation of 3-DG at the time of this heat sterilization into a technical technical problem. That is, this invention offers grape-sugar pharmaceutical preparation with which generation of 3-DG is not accepted, such as an infusion solution and PD liquid, by adding a cysteine (it calling for short Following CySH.) at the time of heat sterilization.

[0014] By the way, generally CySH is matter known as an anti-oxidant, and a tryptophan, a thyrosin, a histidine, a methionine, a glutathione, alpha-TOKOFENO-RU, an ascorbic acid, a riboflavin, etc. are known as an anti-oxidant in addition to this. However, this invention person etc. found out that 3-DG generated all, when CySH was added among anti-oxidants of these common knowledge, generation of 3-DG (grape-sugar decomposition product) was not accepted at the time of heat sterilization of grape-sugar pharmaceutical preparation but other anti-oxidants were added (refer to the example of the after-mentioned experiment). From this data, CySH in this invention can understand that it is not a thing based on an antioxidation operation.

[0015] In this invention, 0.7 – 10% of an addition of CySH is desirable to grape-sugar loadings. At less than 0.7%, since it is remarkable, even if generation of 3-DG is seen at the time of heat sterilization, and it adds on the other hand preferably especially exceeding 10% by six or more pH, generation depressant action of CySH is not remarkable. In this invention, 2 – 10% of the above-mentioned addition range is more desirable, and 5 – 7% is still the more nearly optimal especially 2 to 7%. Moreover, in this invention, an acescence side, although weak alkali of pH8 can also be carried out suitably, it is more desirable to carry out [which adjusted pH to 2.5–6] afterbaking sterilization, and disassembly of grape sugar is controlled more by this.

[0016] Since this electrolyte liquid will promote disassembly of grape sugar as known conventionally if electrolyte liquid is blended at the time of heat

sterilization of grape-sugar pharmaceutical preparation, in this invention, after adding and heat-sterilizing CySH to grape sugar, electrolyte liquid (finishing [sterilization]) can also be blended, and this is also included by this invention. Furthermore, grape-sugar pharmaceutical preparation which does not contain 3-DG obtained by this invention can adjust and use pH for 7.0-7.5 with sodium bicarbonate etc. at the time of an activity, a lactic acid etc. can be blended as an alkalization agent, in addition a request component can also be blended suitably, and all are included by this invention.

[0017]

[Example] Hereafter, the example of this invention is given with the example of a comparison, and this invention is explained more to details.

(Example 1) Autoclave sterilization was performed, after having prepared the grape sugar and the electrolyte liquid compounding agent (PD liquid) which consists of a lactic acid of Na of 132 mEq/L, calcium of 3.5 mEq/L, Mg of 1.5 mEq/L, Cl of 102 mEq/L, and 35 mEq/L, and 1.5% grape sugar as a specimen presentation, adding CySH 0.1% to this compounding agent and adjusting pH to 2-8. Each content of 3-DG after sterilization of each compounding agent, 5-HMF, a glucose (Gluko), and a fructose (Fruct) was measured, and it was shown in a table 1.

(Example 1 of a comparison) For the comparison, about each compounding agent which does not add CySH, autoclave sterilization was carried out like the example 1, each content after this sterilization was measured, and it wrote together to a table 1.

[0018]

[A table 1]

[検体組成 Na Ca Mg Cl 乳酸 ブドウ糖]
[mEq/L 132 3.5 1.5 102 35 1.5%]

CySH 有無		Glucose %	3-DG μg/ml	5-HMF μg/ml	Fructose %
無	未滅菌	1.52	0	0	0
	pH 2	1.51	7.88	1.59	0
	3	1.52	8.71	0.83	0
	4	1.53	16.49	0.62	0
	5	1.49	50.77	0.65	0
	6	1.46	50.87	1.05	0.057
	7	1.43	48.73	1.06	0.073
	8	1.42	53.20	1.04	0.077
有 0.1%	未滅菌	1.52	0	0	0
	pH 2	1.51	0	0.74	0
	3	1.52	0	0.22	0
	4	1.52	0	0.15	0
	5	1.52	0	0.13	0
	6	1.52	0	0.13	0
	7	1.50	0	0	0
	8	1.44	0	0	0.041

[0019] In the example 1 which added CySH 0.1%, he can understand that 3-DG contains so much in the example 1 of a comparison which existence of 3-DG is not accepted, on the other hand does not add CySH so that clearly from a table 1. And the pharmaceutical preparation with which lowering of a peritoneum function is not seen but the dialysis effect can maintain each sterilized grape sugar and electrolyte liquid compounding agent of an example 1 (PD liquid) over a long period of time since 3-DG is not contained was obtained.

[0020] (Example 2) After adding 0.01%, 0.03%, and 0.10% (equivalent to 0.667%,

2.0%, and 6.67% to grape-sugar loadings) for CySH in PD liquid with the same specimen presentation as an example 1 and adjusting pH to 3 and 6, autoclave sterilization was carried out, about each [sterilized] obtained PD liquid, each content was measured like the example 1 and the measurement result was shown in a table 2.

(Example 2 of a comparison) Each content after sterilization was written together to a table 2 about each PD liquid which does not add CySH for the comparison.

(Example of an experiment) Anti-oxidants other than CySH were added and the next experiment was conducted about the existence of generation of 3-DG after sterilization again. 0.1% (equivalent to 6.67% to grape-sugar loadings) was added for each anti-oxidant of an ascorbic acid, a tryptophan, a histidine, and a methionine in PD liquid with the same specimen presentation as an example 1, like the example 2, after adjusting pH to 3 and 6, autoclave sterilization was carried out, about each [sterilized] obtained PD liquid, the content of 3-DG was measured and the measurement result was shown in a table 3.

[0021]

[A table 2]

[検体組成 N a C a M g C l 乳酸 ブドウ糖]
 [mEq/L 132 3.5 1.5 102 35 1.5%]

CySH 有無	pH	Glucose %	3-DG μg/ml	5-HMF μg/ml	Fructose %
無	未滅菌	1.52	0	0	0
	p H 3	1.52	8.71	0.83	0
	6	1.46	50.87	1.05	0.057
有 0.01%	未滅菌	1.51	0	0	0
	p H 3	1.50	1.16	0.26	0
	6	1.50	7.20	0	0
有 0.03%	未滅菌	1.50	0	0	0
	p H 3	1.51	0	0.34	0
	6	1.49	2.81	0.26	0
有 0.10%	未滅菌	1.52	0	0	0
	p H 3	1.52	0	0.22	0
	6	1.52	0	0.13	0

[A table 3]

[検体組成 Na Ca Mg Cl 乳酸 ブドウ糖]
mEq/L 132 3.5 1.5 102 35 1.5%

添 加 剤	p H	3-D G μg/ml
アスコルビン酸 0.1%	未滅菌	0
	3	1.52
	6	13.21
トリプトファン 0.1%	未滅菌	0
	3	5.64
	6	30.44
ヒスチジン 0.1%	未滅菌	0
	3	5.43
	6	21.68
メチオニン 0.1%	未滅菌	0
	3	4.68
	6	33.82

[0022] He can understand that the decomposition product of 3-DG does not generate CySH further by adding especially 6% or more 2.0% or more to grape-sugar loadings so that clearly from a table 2. Moreover, even if it adds other anti-oxidants (each anti-oxidant of an ascorbic acid, a tryptophan, a histidine, and a methionine) so that clearly from a table 3, as compared with the case of CySH (0.1% addition, pH6) of the same conditions which show this in a table 2, a difference clear among both is accepted including 3-DG into PD liquid after the sterilization. From this data, CySH in this invention is not based on an antioxidation operation, and can understand that it is a thing based on the other operation.

[0023] (Example 3) As a specimen presentation, the grape sugar and the electrolyte liquid compounding agent which consists of a lactic acid of Na of 40 mEq/L, K of 35 mEq/L, Cl of 40 mEq/L, Pi of 8mM, and 20 mEq/L and 10% grape sugar were prepared. After adding CySH 1% to this compounding agent and adjusting pH to 2-8, autoclave sterilization was carried out, about each [sterilized] obtained compounding agent, each content was measured

like the example 1 and that measurement result was shown in a table 4.
(Example 3 of a comparison) Each content after sterilization was written together to a table 4 again about each compounding agent which does not add CySH for the comparison.

[0024]

[A table 4]

[検体組成 Na K Cl P i 乳酸 ブドウ糖]
[mEq/L 40 35 40 8mM 20 10.0%]

CySH 有無	pH	Glucose %	3-DG μg/ml	5-HMF μg/ml	Fructose %
無	未滅菌	9.42	0	0	0
	pH 2	9.22	18.9	4.91	0
	3	9.43	15.0	4.07	0
	4	9.45	25.1	2.44	0
	5	9.24	73.2	0.27	0
	6	8.97	73.8	0.48	0.39
	7	7.72	96.6	1.05	1.22
	8	7.14	161.0	0.52	1.54
有 1%	未滅菌	9.57	0	0	0
	pH 2	9.13	0	0	0
	3	9.16	0	0	0
	4	9.18	0	0.07	0
	5	9.32	0	0.44	0
	6	9.26	0	0.45	0
	7	9.11	0	0.09	0
	8	8.01	0	0	0.14

[0025] In the example 3 which added CySH 1%, he can understand that 3-DG contains so much in the example 3 of a comparison which existence of 3-DG is not accepted, on the other hand does not add CySH so that clearly from a

table 4.

[0026] (Example 4) As a specimen presentation, the grape sugar and the electrolyte liquid compounding agent which consists of a lactic acid of Na of 35 mEq/L, K of 20 mEq/L, Cl of 35 mEq/L, and 20 mEq/L and 15% grape sugar were prepared. After adding CySH 1.5% to this compounding agent and adjusting pH to 6.0, autoclave sterilization was carried out, about each [sterilized] obtained compounding agent, each content was measured like the example 1 and that measurement result was shown in a table 5.

(Example 4 of a comparison) Each content after sterilization was written together to a table 5 again about the compounding agent which does not add CySH for the comparison.

[0027]

[A table 5]

[検体組成 N a K C l 乳酸 ブドウ糖 p H]
[mEq/L 35 20 35 20 15% 6.0]

CySH 有無		Glucose %	3-DG μg/ml	5-HMF μg/ml	Fructose %
無	未滅菌	14.37	0	0	0
	滅菌	13.95	203.5	1.84	0.41
有 1.5%	未滅菌	14.46	0	0	0
	滅菌	14.15	0	0.87	0

[0028] In the example 4 which added CySH 1.5%, he can understand that 3-DG contains so much in the example 4 of a comparison which existence of 3-DG is not accepted, on the other hand does not add CySH so that clearly from a table 5.

[0029] Next, the peripheral vein was medicated with each specimen (what consists of the above-mentioned specimen presentation of an example 4) shown in a table 6, and the effect on the phlebitis onset was investigated. Using the rabbit of each three groups of every as a trial animal, auricular veins were medicated with 50 ml/kg / day over 6 hours every day using the stainless needle, and it repeated for five days. The part distant from the impregnation part 1cm during an administration period and after administration was observed. The result was shown in a table 6.

[0030]

[A table 6]

検 体	No.	経 過 日 数					
		0	1	2	3	4	5
無滅菌	1	—	—	—	—	—	—
	2	—	—	±	±	±	±
	3	—	—	±	±	±	±
	平均点	0	0	0.33	0.33	0.33	0.33
滅菌 CySH 無	1	—	±	±	+	++	++
	2	—	±	±	+	+	+
	3	—	±	±	+	+	+
	平均点	0	0.5	0.5	1.0	1.33	1.33
滅菌 CySH 有 1.5%	1	—	±	±	+	+	+
	2	—	—	—	±	±	±
	3	—	—	±	±	±	±
	平均点	0	0.16	0.33	0.66	0.66	0.66

判定基準 (平均点)

— : 異常なし (0)

± : 軽度の発赤 (0.5)

+

明かな発赤 (1.0)

++ : 明かな発赤及び静脈が索状に触知し得る (2.0)

[0031] By the sterilization specimen (thing equivalent to an example 4) added 1.5%, CySH so that clearly from a table 6 By the sterilization specimen (thing equivalent to the example 4 of a comparison) which it is after progress, and the average mark is 0.16, and will not add CySH to being after [progress] 0.66 for five days for one day It is one-day after [progress] 0.5, and he is five-day after [progress] 1.33, and can understand that a difference arises to the effect on the phlebitis onset by the existence of the CySH addition at the time of autoclave sterilization, i.e., the existence of 3-DG which is the decomposition product of grape sugar, from this data.

[0032] (Example 5) Autoclave sterilization was carried out, after having prepared the aqueous solution 1% of grape sugars, 5%, 10%, 30%, and 50%, adding 0.1%, 0.5%, 1.0%, 3.0%, and 5.0% for CySH in each aqueous solution as a

specimen presentation, respectively and adjusting pH to 6.0. Each content of 3-DG after sterilization of each aqueous solution, a glucose (Gluco), and a fructose (Fruct) was measured, and it was shown in a table 7.

(Example 5 of a comparison) For the comparison, about each grape-sugar aqueous solution which does not add CySH, autoclave sterilization was carried out like the example 5, each content after this sterilization was measured, and it wrote together to a table 7.

[0033]

[A table 7]

[検体組成 ブドウ糖水溶液]

	C y S H 有無	Gluco %	3-DG μg/ml	5-HMF μg/ml	Fruct %
pH 6.0 glucose 1%	未滅菌	0.99	0	0	0
	無	0.96	27.5	0	0
	有 (0.1%)	0.97	0	0	0
pH 6.0 glucose 5%	未滅菌	4.74	0	0	0
	無	4.72	79.1	0	0
	有 (0.5%)	4.83	0	0	0
pH 6.0 glucose 10%	未滅菌	9.79	0	0	0
	無	9.62	145.4	0	0
	有 (1.0%)	9.43	0	0	0
pH 6.0 glucose 30%	未滅菌	29.20	0	0	0
	無	29.19	190.2	7.65	0
	有 (3.0%)	27.72	0	4.95	0
pH 6.0 glucose 50%	未滅菌	48.83	0	0	0
	無	48.72	195.0	10.90	0
	有 (5.0%)	42.39	0	5.45	0

[0034] When the ** % aqueous solution of grape sugar added CySH 0.1 to 5%, the decomposition product of 3-DG was not accepted, but when CySH was not added, a lot of 3-DG was accepted so that clearly from a table 7.

[0035]

[Effect of the Invention] This invention is characterized by the point which adds CySH and is heat-sterilized to the compounding agent containing grape sugar or grape sugar, and the effect that the grape-sugar pharmaceutical preparation which does not contain 3-DG (decomposition product) by addition of this CySH is obtained produces it as it was described minutely above. And if the pharmaceutical preparation which presents neither phlebitis nor thrombophlebitis by this invention if it is in an infusion solution can be offered and it is in the pharmaceutical preparation for peritoneal dialysis fluid, the dialysis effect can offer the pharmaceutical preparation with which rear-spring-supporter maintenance can be carried out at a long period of time.

[Translation done.]

*** NOTICES ***

Japan Patent Office is not responsible for any damages caused by the use of this translation.

- 1.This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
- 2.**** shows the word which can not be translated.
- 3.In the drawings, any words are not translated.

DESCRIPTION OF DRAWINGS

[Brief Description of the Drawings]

[Drawing 1] It is drawing showing the decomposition path of a glucose.

[Translation done.]